

Toksyna botulinowa w leczeniu spastyczności kończyny górnej

Jarosław Sławek

Zakład Pielęgniarstwa Neurologiczno-Psychiatrycznego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
Oddział Neurologii Szpitala św. Wojciecha w Gdańsku, Podmiot Leczniczy „Copernicus” sp. z o.o.

STRESZCZENIE

Toksyna botulinowa (BoNT, *botulinum neurotoxin*) weszła na stałe do arsenału metod terapeutycznych w neurologii (leczenie dystonii, połowicznego kurczu twarzy, spastyczności u dzieci). Od 2014 roku BoNT jest także stosowana w Polsce w ramach programu leczenia spastyczności kończyny górnej u chorych po udarze mózgu. Leczenie to charakteryzuje się wysoką skutecznością, która powinna być oceniana indywidualnie zależnie od celu leczenia. Terapia za pomocą BoNT jest efektywna między innymi w zmniejszaniu napięcia mięśniowego, zwiększaniu zakresu ruchów w stawach i ograniczaniu bólu, ale jedynie umiarkowanie w zakresie odzyskiwania utraconych funkcji. Cechuje się również wysokim bezpieczeństwem, pod warunkiem respektowania zasad terapii. Pojawia się coraz więcej danych z badań zarówno na temat jej zastosowania w innych grupach chorych, na przykład po urazach czaszkowo-mózgowych, jak i o jej skuteczności w terapii długofalowej. Na końcu pracy omówiono zasady prowadzenia chorych w ramach programu lekowego obowiązującego w Polsce.

Polski Przegląd Neurologiczny 2015; 11 (4): 190–201

Słowa kluczowe: spastyczność, toksyna botulinowa, udar mózgu

Wprowadzenie

Toksyna botulinowa typu A (BoNT/A, *botulinum neurotoxin type A*) jest od ponad 20 lat uznaną i w zasadzie jedyną skuteczną metodą leczenia farmakologicznego dystonii ogniskowych. Od pierwszej

rejestracji w Szwajcarii w 2000 roku powszechnie wykorzystuje się ją także w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej, a podstawą jej zastosowania i rekomendacji w tym wskazaniu jest wiele badań klinicznych spełniających kryteria medycyny opartej na dowodach (EBM, *evidence-based medicine*). W większości krajów na świecie terapia ta weszła na stałe do strategii kompleksowego usprawniania chorych po udarze mózgu, ale w Polsce dopiero w połowie 2014 roku wprowadzono w życie program lekowy umożliwiający jej stosowanie nieodpłatnie dla chorego. Program ten dotyczy spastyczności kończyny górnej tylko po przebytych udarze mózgu, ponieważ w tym wskazaniu lek ma oficjalną rejestrację opartą na wielu badaniach klinicznych. Nie oznacza to braku skuteczności u chorych po urazie czaszkowo-mózgowym czy rdzeniowo-kęgosłupowym ani w leczeniu spastyczności kończyn dolnych. W tym ostatnim wskazaniu od 1997 roku toksyna jest powszechnie stosowana w leczeniu spastyczności w mózgowym porażeniu dziecięcym. W zakresie spastyczności kończyny dolnej po udarze mózgu ma ona rejestrację w kilku krajach europejskich i rejestracja taka jest także oczekiwana w najbliższym czasie w Polsce. To zawężenie etiologiczne wynika z liczby i rodzaju przeprowadzonych badań klinicznych, a nie z rzeczywistej skuteczności, na przykład w paraparezach spastycznych o różnej, nieudarowej (np. stwardnienie rozsiane), etiologii.

Celem pracy jest nie tylko przybliżenie aktualnej wiedzy na temat stosowania tej metody leczenia spastyczności, ale także uświadomienie i przekonanie Czytelnika, jacy chorzy powinni być kierowani do udziału w tym programie oraz dlaczego warto leczyć spastyczność. Zasady programu lekowego dotyczącego stosowania BoNT/A

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Jarosław Sławek
Oddział Neurologii i Oddział Udarowy
Szpital Specjalistyczny św. Wojciecha
Al. Jana Pawła II 50, 80-462 Gdańsk
tel./faks: 58 340 92 90

e-mail: jaroslawek@gumed.edu.pl

Polski Przegląd Neurologiczny 2014, tom 10, 4, 190–201

Wydawca: „Via Medica sp. z o.o.” sp.k.

Copyright © 2014 Via Medica

w spastyczności po udarze mózgu w warunkach określonych przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) przedstawiono w „Dodatku” zamieszczonym na końcu niniejszego artykułu.

Toksyna botulinowa

Toksyna botulinowa typu A jest lekiem, który w sposób zależny od wielkości podanej dawki zmniejsza napięcie mięśniowe. Podanie zbyt dużej dawki powoduje zwiotczenie mięśnia i całkowitą utratę jego funkcji. Leczenie każdej spastyczności może być szkodliwe, ponieważ w kończynie dolnej spastyczność mięśni prostowników stawu kolanowego jest niezbędna dla funkcji stania i chodu. Mechanizm działania leku to tak zwana chemiczna denerwacja, polegająca na zablokowaniu uwalniania acetylocholino do szczeliny synaptycznej w złączu nerwowo-mięśniowym. Po internalizacji do części presynaptycznej toksyna uszkadza kompleks białek SNARE (ang. *soluble N-ethylmaleimide-sensitive-factor-attachment protein receptor*) (w przypadku typu A — białko SNAP-25 [*synaptosomal protein 25*]), które biorą udział w uwalnianiu acetylocholino z zakończeń presynaptycznych. Skutkuje to zmniejszeniem napięcia mięśnia, które zaczyna być widoczne po 2–3 dniach od podania leku, osiągając maksimum po 2 tygodniach, zaś po 12 tygodniach działanie leku stopniowo wyczerpuje się [1]. Ten okres 12 tygodni stanowi dogodny okno terapeutyczne dla intensywnej fizjoterapii, która niekiedy dzięki iniekcji BoNT/A staje się w ogóle możliwa. Niestety, ten czasowy efekt działania BoNT/A oznacza konieczność stosowania kolejnych podań leku.

Toksyna botulinowa typu A jest dostępna w Polsce w postaci trzech preparatów o nieco odmiennych budowie, właściwościach i sile działania. Mimo używania do oznaczania siły działania toksyny podobnych jednostek sposób określania tej siły przez producentów jest odmienny w przypadku każdego preparatu. Wymieniając je w historycznej kolejności, są to: *Botox*[®] (fiolki 100 j.), *Dysport*[®] (fiolki 300 i 500 j.), *Xeomin*[®] (fiolki 100 j.). Wszystkie trzy preparaty należy traktować jako odrębne (niegeneryczne) postacie, co znajduje odzwierciedlenie w dawkowaniu zalecanym przez producentów (opartym na danych empirycznych z badań klinicznych), które należy respektować. Mimo różnych propozycji i badań nie ustalono także jednolitego przelicznika dawek [2]. Wszystkie trzy preparaty można stosować w programie lekowym, ale różnią się one nieco zakresem możliwych do ostryknięć mięśni, co

wynika z odmienności ich charakterystyk produktu leczniczego (ChPL). Różnice te wynikają z różnych wzorców podawania leku określonych w rejestracyjnych badaniach klinicznych. Mimo groźnie brzmiącej nazwy oraz skojarzeń ze śmiertelnymi niekiedy zatruciami jadem kiełbasianym, leczenie tymi lekami jest bardzo bezpieczne, o ile są przestrzegane podstawowe zasady terapii (*patrz niżej*). W większości badań klinicznych nie zanotowano istotnych działań niepożądanych.

Spastyczność

Spastyczność należy do zaburzeń ruchowych towarzyszących różnym etiologicznie uszkodzeniom ośrodkowego układu nerwowego (udary mózgu i rdzenia kręgowego, urazy, stwardnienie rozsiane, mózgowie porażenie dziecięce, uszkodzenie anoksemiczne — np. po zatrzymaniu krążenia, dziedziczne paraplegie spastyczne). Spastyczność jest formą patologicznie wzmożonego napięcia mięśniowego (różnicowanie — *patrz* tab. 1), które wzmacnia się podczas szybkiego rozciągnięcia mięśnia, z typowym początkowym silnym oporem i jego następczym przełamaniem (ang. *clasp-knife phenomenon*, czyli „objaw szczyrkowy”). Spastyczność jest jednym z elementów szerokiego spektrum objawów uszkodzenia górnego neuronu ruchowego, do których należą przede wszystkim niedowład lub porażenie, wygórowanie odruchów ścięgnistych, klonusy, utrata precyzji i selektywności ruchów, patologiczne objawy piramidowe (objaw Babińskiego).

Patogeneza spastyczności jest bardzo złożona, towarzyszy uszkodzeniu górnego neuronu ruchowego, ale wynika z uszkodzenia włókien towarzyszących drodze piramidowej, pochodzących z pól pozapiramidowych, a także dróg kontrolujących napięcie mięśniowe (głównie drogi przedsionkowo-rdzeniowa oraz siatkowato-rdzeniowa)

Tabela 1. Formy patologicznie wzmożonego napięcia mięśni

Spastyczność (poudarowa, pourazowa, po niedotlenieniu mózgu, w przebiegu stwardnienia rozsianego, w przebiegu mózgowego porażenia dziecięcego)
Szttywność (w przebiegu choroby Parkinsona, atypowych zespołów parkinsonowskich, z charakterystycznym wzmożonym napięciem mięśni przez cały zakres ruchu)
Dystonia (w przebiegu dystonii samoistnych, objawowych)
Paratonia (czynne przeciwstawianie się ruchowi, np. prostowania kończyny, u chorych z otępieniem)
Inne formy (miotonia, paramiotonia, zespół sztywnego człowieka, tężyczka, tężec)

Tabela 2. Metody leczenia spastyczności

Metoda leczenia	Odwracalność	Działania niepożądane	Wskazania
Leki doustne Diazepam Baklofen Tizanidyna Dantrolen*	+	Senność, zaburzenia poznawcze, zwiększone ryzyko upadków (benzodiazepiny, baklofen), suchość w jamie ustnej, ortostatyczne spadki ciśnienia (tizanidyna) Uszkodzenie wątroby (dantrolen)	Spastyczność o niewielkim nasileniu
Leki wziewne Kannabinoidy (Sativex®)	+	Ryzyko zaburzeń psychiatrycznych	Nasilona spastyczność segmentalna/uogólniona, ale rejestracja obejmuje tylko chorych na stwardnienie rozsiane
Terapie iniekcyjne Toksyna botulinowa Alkohol Fenol	+ - -	Lokalne lub uogólnione osłabienie mięśni (BoNT/A — rzadkie w przypadku precyzyjnego podania i respektowania zakresów dawek) Martwica mięśni, dysestezje (alkohol, fenol)	Spastyczność ogniskowa, segmentalna o umiarkowanym i znacznym nasileniu, ≥ 2 pkt. w MAS
Dokanałowo baklofen	+	Uogólnione osłabienie mięśni, senność, zawroty głowy, obniżenie progu drgawkowego (w przypadku stosowania dużych dawek)	Spastyczność segmentalna (np. parapareza) lub uogólniona (tri- lub tetrapareza) o znacznym nasileniu, ≥ 3 pkt. w MAS w przypadku nieskuteczności innych metod oraz dobrej współpracy opiekunów, raczej u chorych, u których nie oczekuje się powrotu funkcji stania czy chodzenia
Leczenie operacyjne Miejscowe (neurotomia np. nerwu zasłonowego) Tenotomia/miotomia Selektywna tylna rizo- tomia	-	W przypadku selektywnej tylnej rizo- tomii nadwrażliwość czuciowa kończyn dolnych, osłabienie mięśni obręczy biodrowej i trudność w stabilizacji tułowia, skurcze zginaczy, pronacja stopy	Spastyczność ogniskowa, np. przywodzi- cieli ud — neurotomia nerwu zasłonowe- go lub „wydłużanie” ścięgien Achillesa (tenotomia), lub segmentalna (np. koń- czyn dolnych — rizo- tomia) w przypadku nieskuteczności innych metod
Rehabilitacja — fizjoterapia wspo- magana zastoso- waniem robotów, ortez, plastrów, elektrostymulacji, krioterapii	+	-	Wszystkie przypadki spastyczności; indywidualny dobór metod

*Niezarejestrowany w Polsce; BoNT/A (*botulinum neurotoxin type A*) — toksyna botulinowa typu A; MAS — *Modified Ashworth Scale*

modulujących czynność motoneuronów alfa i gamma w rogach przednich rdzenia. Brak tej kontroli powoduje uwolnienie odruchu na rozciąganie i zwiększenie pobudliwości motoneuronów gamma we wrzecionach mięśniowych (włókna intrafuzalne), ze wzrostem napięcia mięśniowego. Oprócz komponentu neurogennego istotnym elementem spastyczności jest składowa biomechaniczna, wewnątrzmięśniowa, związana z szybko postępującym, szczególnie po 3 miesiącach od udaru, skróceniem sarkomerów, włóknieniem, a nawet wapnieniem (kalcyfikacja) mięśni oraz atrofią, co prowadzi do rozwoju przykurczów. Ta niekorzystna sekwencja zdarzeń sugeruje konieczność jak najszybszego podejmowania działań terapeutycznych,

ponieważ mięsień w stanie przykurczu nie będzie reagował ani na leki doustne, ani na BoNT/A, ani na dokanałowe podawanie baklofenu [3, 4].

Metody zmniejszania spastyczności, oprócz działań zmierzających do eliminacji bodźców bólowych (np. zaopatrzenie odleżyn, usunięcie wrośniętych paznokci, leczenie owrzodzeń na skórze i ewentualnych złamań), powinny uwzględniać leczenie infekcji, zaparć, lęku, ustabilizowanie temperatury otoczenia (szkodliwe jest zarówno oziębienie, jak i przegrzanie), dbałość o odpowiednie ułożenie pacjenta i dobór właściwych ortez, a także stosowanie w razie potrzeby wspomaganie farmakologicznego i/lub operacyjnego (tab. 2).

Tabela 3. Zmodyfikowana skala Ashwortha (MAS, Modified Ashworth Scale)* (źródło [5])

0 — napięcie prawidłowe lub obniżone
1 — nieznaczny wzrost napięcia objawiający się oporem i uwolnieniem lub minimalnym zwiększeniem napięcia mięśni w końcowej fazie ruchu zginania lub prostowania
1+ — nieznaczny wzrost w stanie napięcia mięśnia objawiający się oporem i uwolnieniem oraz występujący w drugiej połowie zakresu ruchu w stawie
2# — bardziej zaznaczony wzrost napięcia mięśnia przez większą część zakresu ruchu w stawie, ale dotknięta nim część kończyny daje się łatwo poruszać
3# — wyraźny wzrost napięcia mięśnia; ruch bierny trudny do wykonania
4 — spastyczność dotyczy części kończyny z usztywnianiem w zgięciu i wyproście

*Do leczenia za pomocą toksyny botulinowej typu A kwalifikują się chorzy ze spastycznością ≥ 2 pkt. w MAS; #wg niektórych opracowań rozróżnienie między wartościami 2 i 3 może się odbywać poprzez ocenę zakresu ruchu: $> 50\% = 2$ pkt. w MAS, $< 50\% = 3$ pkt. w MAS

Metody oceny spastyczności

Nie ma doskonałych metod czy skal oceny spastyczności. Większość powszechnie stosowanych skal ma zbyt globalny charakter, aby zachować czułość w ocenie różnicy po lokalnym obniżeniu napięcia mięśniowego za pomocą BoNT/A. W niektórych wykorzystuje się metody elektrofizjologiczne, inne są klasycznymi skalami klinicznymi. Zmodyfikowana skala Ashwortha (MAS, *Modified Ashworth Scale*) jest nadal powszechnie stosowana i jej prostota pozwala na łatwe i szybkie komunikowanie się między lekarzami czy fizjoterapeutami (tab. 3) [5]. Wskazaniem do stosowania BoNT/A jest zwykle punktacja równa lub wyższa od 2.

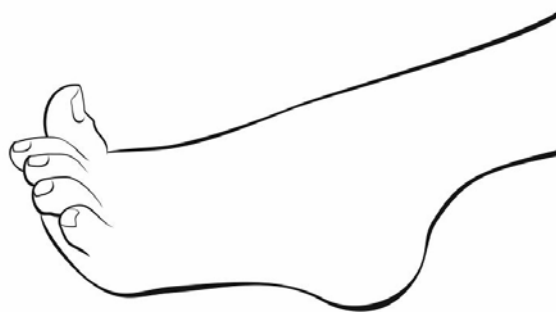
Spastyczność po udarze mózgu — epidemiologia

Mimo wielu publikacji na temat częstości występowania udarów mózgu stosunkowo niewiele jest publikacji dotyczących częstości samej spastyczności poudarowej. Nie ma takich danych polskich (aktualnie w przygotowaniu), natomiast przeprowadzono takie badania w Szwecji (2-krotnie), a ponadto w Wielkiej Brytanii, Stanach Zjednoczonych, Niemczech, Brazylii i Singapurze, ale analizowane grupy były stosunkowo niewielkie (największa w Niemczech — 211 chorych) [6–13]. Rozrzut wyników jest dość znaczny i obrazuje zapewne różnice w podejściu i dostępności do wczesnej rehabilitacji poudarowej. Najniższy odsetek zanotowano w Szwecji (19%) [9, 10], a najwyższy w Niemczech (42,6%) [11], w tym nasiloną spastyczność, będącą obiektem zainteresowania

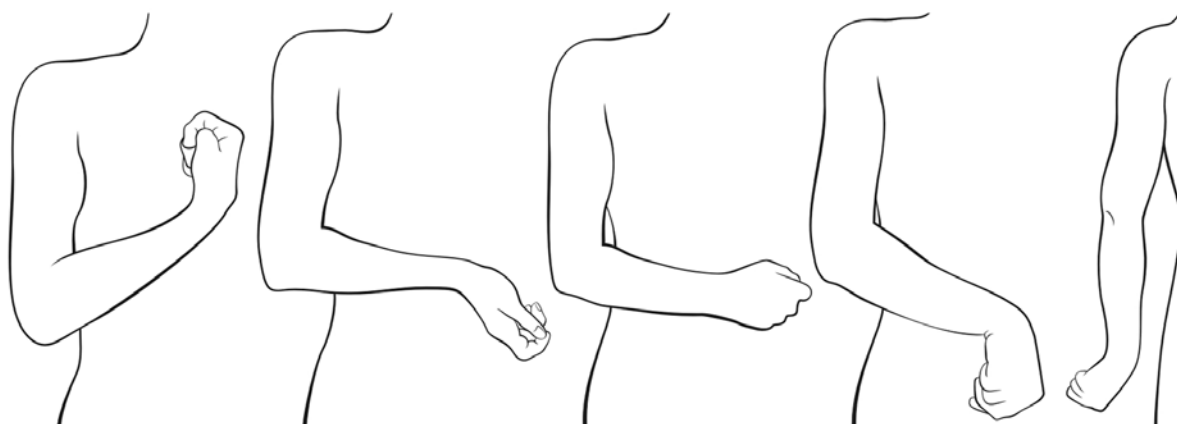
w kontekście podawania BoNT/A, występowała według różnych autorów u: 4% (Szwecja) [9, 10], 5,2% (Stany Zjednoczone) [8] 15,6% (Niemcy) [11] i 20% chorych (Wielka Brytania) [7]. Czynniki ryzyka rozwoju spastyczności były: młodszy wiek chorych, większy stopień nasilenia niedowładu, niedoczulica połowicza, krwotoczny charakter udaru. Spastyczność rozwija się zazwyczaj w okresie 3 miesięcy od udaru. W jednym z wymienionych tu badań po 3 miesiącach spastyczność występowała u 20% chorych i odsetek ten wzrósł do 38% po 12–18 miesiącach [7]. Jest to ważna informacja, zważywszy na fakt, że tak zwane zmiany reologiczne, biomechaniczne są już dobrze widoczne w spastycznych mięśniach po 3 miesiącach od udaru. Wskazuje to na konieczność intensywnej i wczesnej rehabilitacji.

Wzorce spastyczności poudarowej

Spastyczność po udarze mózgu powoduje przyjęcie przez chorego specyficznej postawy, od dawna określanej mianem postawy Wernickego-Manna. Uwidacznia się ona podczas stania i chodzenia, kiedy uaktywnia się spastyczność w mięśniach antygrawitacyjnych, tj. zginaczach kończyny górnej (przywiedzenie w stawie ramiennym, zgięcie w stawie łokciowym, nadgarstkowym i zgięcie palców często z przeciwstawieniem kciuka — tzw. kciuk w dłoni) i prostownikach kończyny dolnej (przeprost kolana, zgięcie podaszewowe i inwersja stopy, zgięcie palców, a niekiedy wyprost palucha — tak zwany paluch striatalny) (ryc. 1). Jednak każdy chory wygląda nieco inaczej, poza tym nie u wszystkich opisane okolice anatomiczne czy grupy mięśni są zajęte w równym stopniu. Hefter i wsp. [14] zaproponowali w 2012 roku wyróżnienie pięciu najbardziej



Rycina 1. Dystonia kończyny dolnej — paluch striatalny. Przedrukowano za zgodą z: Sławek J., Rudzińska M. Toksyna botulinowa w praktyce neurologicznej. Tom 1. Via Medica, Gdańsk 2015: 90



Rycina 2. Pięć najbardziej typowych wzorców spastyczności. Przedrukowano za zgodą z: Sławek J., Rudzińska M. Toksyna botulinowa w praktyce neurologicznej. Tom 1. Via Medica, Gdańsk 2015: 115

typowych wzorców spastyczności po udarze, które po identyfikacji mięśni zaangażowanych w ich powstanie mogą być przydatne w planowaniu iniekcji BoNT/A. Na podstawie danych z rejestru z różnych ośrodków na świecie ustalono, że 94% z 665 włączonych do bazy chorych można sklasyfikować w ramach tych pięciu typów — wzorców spastyczności (ryc. 2). Najczęstszym (dotyczył 41,8% chorych) wzorcem był typ III, w którym dominuje przywiedzenie i rotacja wewnętrzna ramienia ze zgięciem w stawie łokciowym, ale bez zajęcia nadgarstka i palców [14].

Dlaczego warto leczyć spastyczność?

Spastyczność przyczynia się do pogorszenia jakości życia chorego po udarze mózgu, u różnych chorych w różny sposób. Podstawowe powody leczenia spastyczności u chorych mogą być różne, na przykład ból, trudności w utrzymaniu higieny ręki (obcinanie paznokci, mycie ręki) czy samoobsłudze (np. podczas ubierania się — rękawy, nogawki, rękawiczki), uczucie nieprzyjemnego napięcia całej połowy ciała, trudności w chodzeniu (utrata równowagi, zaczepianie stopą o podłogę i upadki), stygmatyzujący wygląd chorego. W większości przypadków ciężkiej spastyczności chory jest kierowany przez fizjoterapeutę do programu leczenia za pomocą BoNT/A, ponieważ spastyczność zatrzymuje postęp rehabilitacji chorego. Ból i wzmożone napięcie mięśni utrudniają codzienne ćwiczenia.

Chory nieznający możliwości tej terapii w swoim życzeniowym myśleniu zazwyczaj chce, aby przywróciła mu ona sprawność ręki sprzed udaru.

Jednak, jak wyżej wspomniano, głównym czynnikiem ryzyka rozwoju spastyczności jest większy stopień nasilenia niedowładu. Zatem osiągnięcie tego celu jest w wielu przypadkach niemożliwe. W niedawno opublikowanej pracy prześledzono losy chorych po udarze mózgu pod kątem szans na powrót funkcji kończyny górnej. Analizą objęto 299 chorych z centrum rehabilitacji poudarowej w Holandii. Okazało się, że chorzy z zachowaną funkcją w stawach ramiennym i łokciowym mają znacznie większą szansę na powrót funkcji kończyny górnej niż chorzy z porażeniem kończyny w momencie rozpoczynania rehabilitacji. Zachowane podstawowe funkcje ręki dawały szansę na odzyskanie funkcji zaawansowanych aż 78% chorych. Szanse na poprawę korelowały negatywnie z czasem, który upłynął od udaru mózgu [15]. Zatem czas podjęcia rehabilitacji, a także zapewne innych uzupełniających ją interwencji, jest ważnym czynnikiem determinującymi odzyskanie sprawności. Pośrednio badanie to pokazało także, że chory z dużym niedowładem (a taki jest czynnikiem ryzyka rozwoju spastyczności) ma mniejsze szanse na powrót tych funkcji. Inne potencjalne czynniki ograniczające powrót funkcji to dyspraksja, zespół zaniedbywania (ang. *neglect*) oraz otępienie, depresja i apatia, które w istotny sposób ograniczają motywację i zdolność do wykonywania złożonych poleceń. Z tych powodów dyskredytowanie tej metody leczenia, jako nieprzynoszącej znaczącego efektu funkcjonalnego, jest bezprzedmiotowe, ponieważ cele tej terapii są inne.

Spastyczność nie jest zjawiskiem miejscowym, dotyczącym mięśni. W jej patogenezie odgrywają

rolę zaburzenia złożonych pętli neuronalnych — zarówno na poziomie rdzenia i mięśni (łuk odruchu miotatycznego, komórki Renshawa o działaniu hamującym w mechanizmie aksono-aksonalnym), jak i na poziomie mięsień-rdzeń kręgowy-mózgowie. Zwrotna informacja płynąca z mięśni do rdzenia i mózgu moduluje aktywność mięśniową. Obniżenie napięcia mięśni za pomocą BoNT/A powoduje zmniejszenie aktywności ośrodków stymulujących spastyczność [3, 4]. W jednym z badań udowodniono pozytywny wpływ iniekcji na plastyczność kory mózgowej u chorych po udarze mózgu [16]. W innym badaniu wykazano, że po udarze są aktywowane, widoczne w obrazach czynnościowego rezonansu magnetycznego (fMRI, *functional magnetic resonance imaging*), obszary kory mózgowej, które u osoby zdrowej nie biorą udziału w przygotowaniu i generowaniu ruchu. Po iniekcjach BoNT/A do spastycznych mięśni zaobserwowano zmniejszenie tych obszarów (normalizację nadmiernej pobudliwości kory) [17]. Te działania ośrodkowe i obwodowe przyczyniają się do zmniejszenia tak zwanych reakcji stowarzyszonych (większej selektywności ruchów), zmniejszenia bólu, poprawy mobilności (zarówno po podaniu do kończyny górnej — lepsze balansowanie kończyny, jak i dolnej — zwiększenie powierzchni podparcia stopy). Spastyczność warto zatem leczyć z wielu różnych powodów, jak wspomniano wcześniej, indywidualnych u każdego chorego (tab. 4).

Jeśli jednak zachowana jest jakakolwiek funkcja ręki, to utrudnienie w wykonywaniu czynności

wynika z zaburzonej równowagi między zginaczami i prostownikami. Podanie BoNT/A do mięśni spastycznych może tę równowagę przywrócić i zwiększyć zakres ruchów w stawach. Spastyczność utrudnia rehabilitację chorych. Z leczenia za pomocą BoNT/A mogą skorzystać także osoby niewymagające już intensywnej rehabilitacji, dla których otwarcie dłoni i możliwość obciążenia paznokci, uchronienia przed odłężynami, grzybicą paznokci i deformacjami stawów może być jedynym i najważniejszym celem leczenia.

Toksyna botulinowa w spastyczności poudarowej w badaniach klinicznych i rekomendacjach

Toksyna botulinowa typu A jest jedyną skuteczną metodą farmakologicznego zmniejszenia napięcia mięśniowego. W jedynym badaniu porównawczym z zastosowaniem tizanidyny wykazano znaczną przewagę toksyny pod względem siły działania. W badaniu tym oceniano wpływ obu leków na spastyczność w zakresie zginaczy palców. Po podaniu tizanidyny redukcja w MAS była mniejsza niż 1 punkt (ok. 0,5 pkt. po 3 tygodniach), natomiast po podaniu 100 j. preparatu *Botox*[®] spastyczność zmniejszyła się o 2 punkty, a po podaniu 200 j. — o blisko 3 punkty [18]. Zaletą BoNT/A jest także selektywność działania (leki doustne obniżają napięcie we wszystkich mięśniach, co nie zawsze jest korzystne). Ta selektywność i miejscowy charakter podania, a także mechanizm działania powodują, że jest to metoda bezpieczniejsza i pozbawiona takich działań niepożądanych, jak senność, splątanie czy hipotonia, szczególnie niekorzystnych u starszych chorych po przebytym udarze mózgu. Pierwsze badania, które doprowadziły do rejestracji tej metody, rozpoczęły się już w 1996 roku [19]. Następnie, w kolejnych latach, badano inne preparaty toksyny, zmieniając nieco protokoły badawcze [20–24]. W protokołach wszystkich wczesnych badań dopuszczano kwalifikację chorych z długo trwającą spastycznością (nawet wieloletnią), a mimo to we wszystkich badaniach w zakresie kończyny górnej udało się uzyskać ograniczenie spastyczności, poprawę w zakresie ruchów biernych oraz zmniejszenie bólu. W wielu protokołach sztywno narzucano zakresy dawek oraz rodzaje mięśni, które można było ostrzykiwać. To także nie wpłynęło na istotność wyników. Doświadczenie codzienne pokazuje, że jest to leczenie wysoce zindywidualizowane. Wymaga ono odmiennego podejścia do każdego chorego;

Tabela 4. Praktyczne powody zasadności leczenia chorych ze spastycznością

Ułatwienie procesu rehabilitacji (ułatwienie ćwiczeń)
Zmniejszenie bólu towarzyszącego spastyczności
Ograniczenie nieprzyjemnego uczucia stale napiętych mięśni
Ochrona przed rozwojem przykurczów mięśni i wtórnych deformacji stawowych
Poprawa równowagi podczas chodzenia (balansowanie kończyny górnej), szczególnie zaburzonej w przypadku przywiedzenia i rotacji w stawie ramiennym
Poprawa higieny (ręki, dołu pachowego i łokciowego, okolicy krocza)
Poprawa zakresu ruchów biernych — poprawa w zakresie wykonywania codziennych czynności, np. ubierania się (rękawy, rękawiczki), przechodzenia z fotela do łóżka, obracania się w łóżku
Poprawa wyglądu, estetyki i ergonomiki chodu (mniejsza stygmatyzacja)
Poprawa funkcji kończyny górnej (w przypadku znacznego nasilenia niedowładu cel trudny do osiągnięcia, szczególnie w zakresie złożonych czynności ręki)

rozważenia takich aspektów, jak dobór dawek do masy mięśni i masy ciała, rozważenia możliwości uzyskania efektu funkcjonalnego (zbyt duża dawka może znacząco osłabić funkcje), zastanowienia się, które mięśnie są kluczowe, a ostrzyknięcie których może osłabić poszczególne funkcje (np. ostrzyknięcie mięśnia dwugłowego ramienia może osłabić funkcję supinacji przedramienia, a u chorego po udarze zwykle dominuje pronacja). Od początku celem badań była także ocena wpływu BoNT/A na poprawę funkcji kończyny górnej. Jednak funkcję tą można w bardzo różny sposób definiować. Oczekiwaniem chorego jest zwykle odzyskanie utraconych funkcji, ale realistycznym celem terapii jest albo usprawnienie kończyny górnej do stanu przydatności w wykonywaniu prostych czynności (ang. *function*), albo określonej czynności (ang. *capacity*), albo przystosowanie jej do posługiwania się nią w codziennym życiu (ang. *performance*). W 2013 roku ukazała się metaanaliza 10 badań klinicznych (objęły łącznie 1000 chorych) [25], w której oceniano poprawę funkcji, choć definicje poprawy funkcji i użyte metody oceny były bardzo zróżnicowane (od wskaźnika Barthel [BI, *Barthel index*], po *Motor Assessment Scale*, *Disability Assessment Scale* czy *Action Research Arm Test*). Jedynie w 5 z 10 badań uzyskano efekt umiarkowanej poprawy funkcjonalnej, ale ocenianej ilościowo różnymi metodami [25]. Z codziennej praktyki wiadomo, że taka poprawa jest możliwa u osób ze spastycznością umiarkowaną i zachowaną funkcją zarówno zginania, jak i prostowania w stawie. W badaniach tych określono także maksymalne skuteczne dawki leków: 360 j. preparatu *Botox*[®], 1000 j. preparatu *Dysport*[®] i 400 j. preparatu *Xeomin*[®], które są także dawkami maksymalnymi w programie lekowym w Polsce (z małą modyfikacją — 1100 j. w przypadku preparatu *Dysport*[®]). Doświadczenia wielu lat stosowania tej metody leczenia wskazują, że kluczowe dla sukcesu jest określenie celu leczenia u konkretnego chorego i podejście oparte na tak zdefiniowanych skalach oceny (*GAS*, *Goal Attainment Scale*). W tym ujęciu ocena poprawy nie obejmuje wszystkich aspektów spastyczności, zakresu ruchów czy funkcji jednakowych u wszystkich chorych, a tylko poprawę w odniesieniu do założonych wcześniej celów leczenia. W 2014 roku opublikowano wyniki badania niemiecko-austriackiego, które objęło łącznie 409 chorych ze spastycznością poudarową i brakiem przykurczów. Właśnie w tym badaniu określono wstępne cele leczenia ustalone wspólnie z chorym. Były to:

- obniżenie napięcia mięśniowego (92,6% chorych);
- ułatwienie fizjoterapii (63,8% chorych);
- zwiększenie zakresu ruchów (61,8% chorych);
- zmniejszenie bólu (58,9% chorych);
- ułatwienie opieki i czynności higienicznych (55,7% chorych);
- poprawa funkcji (17% chorych).

Przy tak zaplanowanym podejściu do celów leczenia średnio aż 84% chorych osiągnęło je w mniejszym lub większym stopniu. Efektywność była różna w poszczególnych typach/wzorcach spastyczności. Najlepsze wyniki (tylko u 14% w ogóle nie nastąpiła poprawa) stwierdzono u chorych ze spastycznością typu III, natomiast najwięcej niepowodzeń (39%) — w przypadku spastyczności typu II [26]. W 2012 roku dotychczasowe badania podsumowano w czasopiśmie „Topics in Stroke Rehabilitation” [27]. Analizowano 19 badań randomizowanych, kontrolowanych placebo z użyciem wszystkich trzech preparatów. W większości badań ocena dotyczyła efektu pojedynczej i ogólnie ustalonej dawki leku w stosunku do placebo. Różna metodologia, dawki oraz schematy badań uniemożliwiają bezpośrednie porównanie. Podawanie BoNT/A jest na pewno skuteczne jako metoda zmniejszająca wzmożone napięcie mięśniowe, ból oraz poprawiająca zakres ruchów biernych przez 3–4 miesiące po podaniu leku [27]. Analiza dotycząca funkcji pokazała, że uzyskano taki efekt w badaniu Brashear i wsp. z 2002 roku [23], które dotyczyło podawania preparatu *Botox*[®] w dawce 240 j. do zginaczy palców i nadgarstka. Autorzy opracowania z 2012 roku dokonali zbiorczej analizy wpływu BoNT/A na funkcje kończyny górnej w aspekcie BI, który dotyczy użycia kończyny górnej (ubieranie, higiena, jedzenie) i wykazali umiarkowany wpływ terapii na te funkcje [27]. W pracy tej podsumowano także wpływ BoNT/A na ból barku, który towarzyszy spastyczności i niedowładowi po udarze mózgu. Typowa dla tych chorych rotacja wewnętrzna i przywiedzenie ramienia, z towarzyszącym bólem (częściej występują u chorych z zespołem zaniedbywania stronnego), znacznie utrudniają zarówno rehabilitację i odzyskiwanie funkcji kończyny górnej, jak i właściwego balansu podczas chodzenia. Zazwyczaj za ten wzorec odpowiadają mięsień podłopatkowy (*m. subscapularis*) oraz mięśnie piersiowe (*mm. pectorales*). Ten pierwszy ma kluczowe znaczenie, ale technicznie jest trudny do ostrzyknięcia. Analizowano pięć badań, które były poświęcone

problemowi bolesnego barku; w dwóch wykazano korzystny wpływ leku, mała liczba włączonych chorych wynikała z rygorystycznych kryteriów włączenia. Najczęściej ostrzykiwanym mięśniem był mięsień podłopatkowy, co ze względu na wspomniane trudności techniczne mogło się także przyczynić do takich efektów. W jednym badaniu porównawczym z zastosowaniem triamcinolonu uzyskano poprawę w obu grupach, ale dłuższy efekt zanotowano po BoNT/A [27].

Nowe, kontrolowane i randomizowane badanie dotyczące skuteczności BoNT/A (preparat *Xeomin*[®] w dawce 400 j.) opublikowano w 2015 roku [28]. Potwierdzono w nim pozytywne efekty poprzednich badań tego leku. Poprawę uzyskano także w zakresie skali funkcjonalnej DAS (*Disability Assessment Scale*) [28]. Najnowsze badanie dotyczące spastyczności kończyny górnej opublikowano w „*Lancet Neurology*” w sierpniu 2015 roku. W tym międzynarodowym, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu III fazy zastosowano dawki 500 i 1000 j. preparatu *Dysport*[®] w grupie 243 chorych ze spastycznością kończyny górnej — zarówno po udarze, jak i urazie mózgu. Pierwszorzędowym punktem końcowym był wynik w MAS dotyczący najbardziej zajętej i istotnej klinicznie grupy mięśniowej, natomiast drugorzędowymi punktami końcowymi były Ocena Globalna Lekarza (*Physician Global Assessment*) oraz wynik w skali niesprawności dla głównego celu terapii (*Disability Assessment Scale scores for principal target of treatment*). Oprócz rozszerzenia etiologii o spastyczność po urazową (choć grupa chorych z tym wskazaniem była relatywnie mniejsza i stanowiła 11% całej badanej grupy) nowością było także dodatkowo leczenie spastyczności w obrębie mięśni obręczy barkowej (u 25/243 chorych, tj. 11%). W badaniu tym uzyskano znamienne poprawę w zakresie napięcia mięśniowego w przypadku zastosowania obu dawek leku w każdej z pierwszoplanowych grup mięśniowych (zginacze stawu łokciowego, nadgarstka i palców), która osiągnęła największe nasilenie po 4 tygodniach od podania leku, ale u części chorych poprawa utrzymała się po 12, a nawet 16 tygodniach. Należy dodać, że znamienność ta dotyczyła tylko dawki 1000 j. Poprawa, szczególnie w przypadku zastosowania dawki 1000 j., dotyczyła również zakresu ruchów biernych i czynnych w ocenianych stawach. Nie zanotowano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do placebo w zakresie skal jakości życia (SF-36 [*36-Item Short Form Health Survey*])

oraz EQ-5D [*EuroQol-5D*]) ani pod względem liczby chorych, którzy „wypadli” z badania przed jego ukończeniem. Leczenie było bezpieczne; zanotowano jedynie 2% działań niepożądanych w grupie przyjmującej placebo i odpowiednio 7% i 9% w grupie leczonej (odpowiednio dawkami 500 j. i 1000 j.), a działania te nie miały istotnego znaczenia dla chorych (zaczerwienie w miejscu podania, osłabienie mięśni) [29].

W metaanalizie 10 badań (wybranych z 16 badań), które objęły 1000 chorych, w skalach do oceny funkcji ostatecznie ustalono, że efekt był w tym zakresie umiarkowany, a tak zwany *size effect* wyniósł średnio $0,54 \pm 0,094$ [25]. W 2008 roku ukazały się rekomendacje *American Academy of Neurology* (AAN) [30], które powstały po analizie 14 badań randomizowanych, kontrolowanych placebo, których jakość określono wysoko (badania klasy I). Objęły one łącznie 906 chorych. Według zasad EBM najwyższą siłę rekomendacji (A) uzyskała BoNT/A w zakresie redukcji napięcia mięśniowego mierzonego w skali Ashwortha, zmniejszenia bólu oraz zwiększenia zakresu ruchów biernych i poprawy higieny. Natomiast w zakresie poprawy funkcjonalnej z wymienionych wyżej przyczyn siła rekomendacji była na poziomie B. Zaznaczono także, że jest to metoda bezpieczna, w zasadzie bez istotnych działań niepożądanych, a występujące niekiedy nadmierne osłabienie mięśni i/lub ból można chociażby częściowo wyeliminować, korygując dawkę lub sposób podania leku [30]. W 2009 roku ukazały się też zalecenia europejskiej grupy ekspertów (*European Round Table Consensus*) [31]. Najważniejsze wnioski z tych ustaleń były następujące:

- wstrzyknięcia BoNT/A są elementem złożonego procesu usprawniania chorych i podawanie leku powinno być połączone z rehabilitacją;
- dawki leku powinny być ustalane indywidualnie, ale zgodnie z charakterystyką poszczególnych preparatów;
- zaleca się podawanie leku pod kontrolą stymulacji elektrycznej, elektromiografii (EMG) lub ultrasonografii (USG);
- niepowodzenia w leczeniu wiążą się z obecnością przykurczów, nieprawidłowym wyborem mięśni lub dawki leku oraz immunizacją z powstawaniem przeciwciał niwelujących jego działanie; wprowadzenie nowych postaci leków o mniejszej immunogenności obniża ryzyko rozwoju przeciwciał i wtórnej oporności na leczenie [31]. Niemniej jednak należy przestrzegać zasady podawania leku nie częściej niż co

3 miesiące — w celu uniknięcia immunizacji, kumulacji leku i związanego z tym ryzyka nadmiernego osłabienia mięśni, bądź nawet osłabienia mięśni odległych (toksyczność ogólnoustrojowa).

Metody poprawiające efektywność leczenia za pomocą BoNT/A

Skuteczność i bezpieczeństwo terapii zależą od właściwej identyfikacji problemu, wykluczenia przykurczu i wtórnych zmian w mięśniu (np. zwłóknienia), właściwego wyboru mięśni, dawek leku, a nawet długości igły pozwalającej do tych mięśni dotrzeć. Można je poprawić, podając lek pod kontrolą EMG, stymulacji elektrycznej i USG (podawanie monitorowane; ang. *guided treatment*). W przypadku mięśni głęboko położonych, na przykład mięśni przedramienia, podawanie leku tylko według punktów anatomicznych, nawet przez doświadczonych lekarzy, niesie ze sobą ponad 60-procentowe ryzyko nietrafienia [32]. Obecnie coraz częściej preferowaną metodą jest podawanie toksyny pod kontrolą USG, które pokazuje w czasie rzeczywistym położenie igły, a także pozwala na ominięcie dużych pni naczyniowych i pęczków nerwowych. Wykazano statystycznie znaczącą przewagę efektywności leczenia pod kontrolą USG, porównując za pomocą MAS dwie grupy chorych (łącznie 30 osób) ze spastycznością nadgarstka i palców, którym podawano lek zgodnie z punktami anatomicznymi (50%) i pod kontrolą USG (50%) [33]. Podawanie pod kontrolą samej EMG może być mniej skuteczne, gdyż podczas ruchu czynnego czy rozciągania razem z mięśniami spastycznymi aktywują się inne mięśnie (tzw. *co-contraction*). Znacznie bardziej pomocna jest metoda stymulacji elektrycznej, która ujawnia mięsień poprzez aktywację jego czynności. Dodatkowo jednoczesowa stymulacja mięśnia podczas podawania leku przez igłę-elektrodę może, teoretycznie, poprawić skuteczność leczenia. Wiąże się to z odkryciem w 2006 roku specyficznego receptora SV2C dla BoNT, który jest zlokalizowany na powierzchni otwierającego się do szczeliny synaptycznej pęcherzyka uwalniającego acetylocholinę. Zatem aktywna synapsa lepiej wiąże lek [34]. Jeszcze przed odkryciem tego receptora Hesse i wsp. [35] udowodnili, że skuteczność działania BoNT/A można poprawić nawet o 20%, stosując powtarzane po iniekcji w ciągu kilku dni sesje stymulacji elektrycznej ostrzykiwanych mięśni. Innym sposobem poprawy skuteczności, który można zastosować w obrębie dużych mięśni, jest

zwiększenie rozcieńczenia leku do 4–5 ml objętości na fiolkę (standardowe rozcieńczenie to 2 ml na fiolkę preparatu *Botox*[®]/*Xeomin*[®] oraz 2,5 ml na fiolkę preparatu *Dysport*[®] [36].

Jak leczyć bezpiecznie?

By terapia była bezpieczna, powinno się respektować zasady opisane w zaleceniach i ChPL. Nie należy przekraczać maksymalnych dawek ani stosować innych niż 0,9-procentowy roztwór NaCl rozcieńczalników i ekstremalnych objętości roztworu, a lek trzeba podawać wielopunktowo (≤ 50 j. preparatu *Botox*[®]/*Xeomin*[®] oraz 125 j. preparatu *Dysport*[®] na 1 punkt). Należy oceniać ryzyko podania i ewentualną konieczność zmniejszenia dawki u chorych wyniszczonych, z małą masą ciała. Szczególnej ostrożności wymagają chorzy z zaburzeniami połykania i oddychania. Sama technika podania powinna uwzględniać specyfikę niektórych okolic anatomicznych (np. ryzyko odmy przy iniekcji mięśni piersiowych); należy unikać podawania leku w pobliżu pni nerwowych i naczyniowych, nie można podawać leku w przypadku zmian ropnych na skórze. Trzeba pamiętać, że toksyna jest przeciwwskazana u chorych z miastenią, zespołem Lamberta-Eatona i podczas jednoczesnego leczenia aminoglikozydami oraz że może być niebezpieczna u chorych na stwardnienie zanikowe boczne czy w przypadku nasilonych neuropatii ruchowych. Lek można stosować u chorych przyjmujących leki antykoagulacyjne starej generacji (acenokumarol, warfaryna), pod warunkiem że w dniu iniekcji międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR, *international normalized ratio*) nie przekracza wartości 2,5. Wskazanie to opiera się na jednym dotąd prezentowanym badaniu [37]. Nie ma natomiast żadnych badań dotyczących nowych doustnych antykoagulantów, takich jak rivaroksaban, dabigatran czy apiksaban. Leki te należałoby odstawić przed iniekcją toksyny, kierując się okresem ich półtrwania.

Jak długo leczyć spastyczność za pomocą BoNT/A?

Wydaje się, że najbardziej racjonalnym podejściem jest leczenie tak długo, jak to jest konieczne, tj. wtedy, gdy zarówno chory i jego opiekun, jak i lekarz potrafią określić cel i oceniają leczenie jako skuteczne. W programie obowiązującym w Polsce określono czas terapii na 2 lata, w czasie których lek można podać tylko 6-krotnie. W programie zakłada się, że po takim okresie iniekcji połączo-

nych z usprawnianiem większość celów zostanie osiągnięta. Jest to możliwe, ale u wielu chorych po tym czasie spastyczność nawraca (podobnie jak w dystoniach). Istnieją prace, w których oceniano skuteczność terapii długofalowej. W niektórych badaniach randomizowanych i kontrolowanych stosowano fazę otwartą długotrwałej terapii, trwającą od 42 tygodni do 69 tygodni [38, 39]. W badaniu z zastosowaniem preparatu *Xeomin*[®] podawanego 6-krotnie po fazie zaślepionej w czasie 69 tygodni zmniejszenie napięcia mięśniowego wystąpiło u 80,6% chorych, natomiast poprawa w zakresie wybranych celów terapii w stosowanej skali funkcjonalnej DAS — u 56% pacjentów (najczęściej wybierany cel to poprawa w ubieraniu się). Do końca założonego okresu terapii leczenie kontynuowało 82,8% chorych. Powodem wycofania się z badania były nieskuteczność leczenia lub działania niepożądane, które zanotowano jedynie u 7,5% chorych [39]. Wyniki te wskazują na potencjalne korzyści z dłuższej terapii, a czas terapii powinien być ustalany indywidualnie zależnie od potrzeb.

Toksyna botulinowa a terapie uzupełniające

Wprawdzie w większości zaleceń grup ekspertów są rekomendacje dotyczące konieczności połączenia iniekcji BoNT z rehabilitacją, ale — jak dotąd — nie wypracowano żadnego spójnego i opartego na badaniach spełniających wymogi EBM programu rehabilitacyjnego łączącego różne terapie. W 2013 roku ukazał się raport *Cochrane Collaboration* [40], w którym krytycznie oceniono metody fizjoterapii, stymulacji elektrycznej, zakładania gipsu, taśm, ortez u chorych po podaniu BoNT. Nie oznacza to jednak nieskuteczności wymienionych metod wobec wątpliwej jakości i zbyt małej liczby badań niepozwalających na sformułowanie odpowiednich rekomendacji.

Pierwszorzędne znaczenie w leczeniu ma fizjoterapia, a wszystkie wymienione wyżej metody, łącznie z iniekcjami BoNT, należy uznać za komplementarne i ułatwiające proces fizjoterapii. Niemniej jednak i w tym wypadku nie ma, jak dotąd, wypracowanego standardu postępowania; istnieją różne szkoły, metody, przy czym nie można określić minimalnego czasu, który gwarantuje poprawę. Być może, z racji indywidualnych uwarunkowań, taki jednolity model nie jest w ogóle możliwy do opracowania. W niektórych przypadkach intensywna i powtarzana fizjoterapia nie jest wcale konieczna. W przypadku chorego z porażeniem kończyny górnej, na przykład po

zatrzymaniu krążenia i z nasiloną spastycznością, która powoduje, że zaciśnięta pięść uszkadza skórę, tworząc niegojącą się odleżynę, wystarczy zdaniem autora „otworzyć” rękę za pomocą podania BoNT i wyleczyć odleżynę. U takiego chorego złożony program usprawniania i tak nie przyniesie większej poprawy. W dwóch cytowanych badaniach długofalowych, trwających 42 i 69 tygodni, nie wymagano od chorych aktywnej rehabilitacji, a i tak u ponad 80% z nich zanotowano istotne zmniejszenie spastyczności. Intensywna fizjoterapia na pewno jest wskazana razem z innymi metodami u chorych w pierwszym okresie po udarze mózgu, gdy szanse na odzyskanie/poprawienie sprawności są największe.

PIŚMIENNICTWO

1. Sławek J. Zastosowanie toksyny botulinowej w leczeniu spastyczności kończyny górnej u dorosłych. W: Sławek J. (red.). Spastyczność — od patofizjologii do leczenia. Wyd. 2. Via Medica, Gdańsk 2013: 181–194.
2. Sławek J., Car H., Bonikowski M. i wsp. Czy wszystkie preparaty toksyny botulinowej są takie same? Porównanie trzech preparatów toksyny botulinowej A w zarejestrowanych wskazaniach w neurologii. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2010; 44: 43–64.
3. Sławek J. Spastyczność — definicje, wzorce ruchowe, patofizjologia. W: Sławek J. (red.). Spastyczność — od patofizjologii do leczenia. Wyd. 2. Via Medica, Gdańsk 2013: 6–21.
4. Barnes M.P. An overview of the clinical management of spasticity. W: Barnes M.P., Johnson G.R. (red.). Upper motor neuron syndrome and spasticity: clinical management and neurophysiology. Cambridge University Press, Cambridge 2001: 1–11.
5. Bohannon R.W., Smith M.B. Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity. *Phys. Ther.* 1987; 67: 206–207.
6. Schinwelski M., Sławek J. Prevalence of spasticity following stroke and its impact on quality of life with emphasis on disability in activities of daily living. Systematic review. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2010; 44: 404–411.
7. Watkins C.L., Leathley M.J., Gregson J.M. i wsp. Prevalence of spasticity post stroke. *Clin. Rehabil.* 2002; 16: 515–522.
8. Sommerfeld D.K., Eek E.U.-B., Svensson A.-K. i wsp. Spasticity after stroke. Its occurrence and association with motor impairments and activity limitations. *Stroke* 2004; 35: 134–139.
9. Welmer A.K., von Arbin M.H., Holmqvist L.W. i wsp. Spasticity and its association with functioning and health-related quality of life 18 months after stroke. *Cerebrovasc. Dis.* 2006; 21: 247–253.
10. Lundström E., Terént A., Borg J. Prevalence of disabling spasticity 1 year after first-ever stroke. *Eur. J. Neurol.* 2008; 15: 533–539.
11. Urban P.P., Wolf T., Uebele M. i wsp. Occurrence and clinical predictors of spasticity after ischemic stroke. *Stroke* 2010; 41: 2016–2020.
12. Moura R., Fukujima M.M., Aguiar A.S. i wsp. Predictive factors for spasticity among ischemic stroke patients. *Arq. Neuropsiquiatr.* 2009; 67: 1029–1036.
13. Kong K.H., Lee J., Chua K.S. Occurrence and temporal evolution of upper limb spasticity in stroke patients admitted to rehabilitation unit. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2012; 93: 143–148.
14. Hefter H., Jost W.H., Reissig A. i wsp. Classification of posture in post-stroke upper limb spasticity: a potential decision tool for botulinum toxin A treatment? *Int. J. Rehabil. Res.* 2012; 35: 227–233.
15. Houwink A., Nijland R.H., Geurts A.C., Kwakkel G. Functional recovery of the paretic upper limb after stroke: who regains hand capacity? *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2013; 94: 839–844.
16. Huynh W., Krishnan A.V., Lin C. S.-Y., Vucic S. i wsp. botulinum toxin modulates cortical maladaptation in post-stroke spasticity. *Muscle Nerve* 2013; 48: 93–99.
17. Rosales R.L., Kanovsky P., Fernandez H. What's the “catch” in upper-limb post-stroke spasticity: Expanding the role of botulinum toxin applications. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2011; 17: S3–S10.

18. Simpson D.M., Gracies J.M., Yablon S.A. i wsp. Botulinum neurotoxin versus tizanidine in upper limb spasticity: a placebo controlled study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2009; 80: 380–385.
19. Simpson D.M., Alexander D.N., O'Brien C.F. i wsp. Botulinum toxin type A in the treatment of upper extremity spasticity: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1996; 46: 1306–1310.
20. Bakheit A.M.O., Thilmann A.F., Ward A.B. i wsp. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study to compare the efficacy and safety of three doses of botulinum toxin type A (Dysport) with placebo in upper limb spasticity after stroke. *Stroke* 2000; 31: 2402–2406.
21. Bhakta B.B., Cozens J.A., Chamberlain M.A., Bamford J.M. Impact of botulinum toxin type A on disability and carer burden due to arm spasticity after stroke: a randomized double blind placebo controlled trial. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2000; 69: 217–221.
22. Bakheit A.M.O., Pittcock S., Moore A.P. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety of botulinum toxin type A in upper limb spasticity in patients with stroke. *Eur. J. Neurol.* 2001; 8: 559–565.
23. Brashear A., Gordon M.F., Elovic E. i wsp. Intramuscular injection of botulinum toxin for the treatment of wrist and finger spasticity after stroke. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347: 395–400.
24. Kanovsky P., Slawek J., Denes Z. i wsp. Efficacy and safety of botulinum neurotoxin NT201 in post-stroke upper limb spasticity. *Clin. Neuropharmacol.* 2009; 32: 258–265.
25. Foley N., Pereira S., Salter K. i wsp. Treatment with botulinum toxin improves upper extremity function post-stroke: a systematic review and metaanalysis. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2013; 94: 977–984.
26. Jost W.H., Heffer H., Reissig A. i wsp. Efficacy and safety of botulinum toxin type A (Dysport) for the treatment of post-stroke arm spasticity: results of the German-Austrian open-label, post-marketing surveillance prospective study. *J. Neurol. Sci.* 2014; 337: 86–90.
27. Teasel R., Foley N., Pereira S. i wsp. Evidence to practice: botulinum toxin in the treatment of spasticity post stroke. *Top. Stroke Rehabil.* 2012; 19: 115–121.
28. Elovic E.P., Munin M.C., Kaňovský P. i wsp. Randomized, placebo-controlled trial of incobotulinumtoxinA for upper-limb post-stroke spasticity. *Muscle Nerve* 2015 Jul 22. doi: 10.1002/mus.24776 [złożone do druku].
29. Gracies J.-M., Brashear A., Jech R. i wsp.; International AbobotulinumtoxinA Adult Upper Limb Spasticity Study Group. Safety and efficacy of abobotulinumtoxinA for hemiparesis in adults with upper limb spasticity after stroke or traumatic brain injury: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2015; 14: 992–1001.
30. Simpson D.M., Gracies J.M., Graham H.K. i wsp. Assessment: botulinum neurotoxin for the treatment of spasticity (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2008; 70: 1691–1698.
31. Wissel J., Ward A.B., Ertzgaard P. i wsp. European consensus table on the use of botulinum toxin type A in adult spasticity. *J. Rehabil. Med.* 2009; 41: 13–25.
32. Molloy F.M., Shill H.A., Kaelin-Lang A. i wsp. Accuracy of muscle localization without EMG: implications for treatment of limb dystonia. *Neurology* 2002; 58: 805–807.
33. Santamato A., Micello M.F., Panza F. i wsp. Can botulinum toxin type A injection technique influence the clinical outcome of patients with post-stroke upper limb spasticity? A randomized controlled trial comparing manual needle placement and ultrasound-guided injection techniques. *J. Neurol. Sci.* 2014; 347: 39–43.
34. Dong M., Yeh F., Tepp W.H. i wsp. SV2 is the protein receptor for botulinum neurotoxin A. *Science* 2006; 312: 592–596.
35. Hesse S., Reiter F., Konrad M., Jahnke M.T. Botulinum toxin type A and short term electrical stimulation in the treatment of upper limb flexor spasticity after stroke: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Clin. Rehabil.* 1998; 12: 381–388.
36. Gracies J.M., Lugassy M., Weisz D.J. i wsp. Botulinum toxin dilution and endplate targeting in spasticity: a double blind controlled study. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2009; 90: 9–16.
37. Schrader C., Tacik P., Ebke M., Dressler D. Botulinum toxin therapy in patients with oral anticoagulation: Hematoma frequency vs. other side effects [abstract]. *Mov. Disord.* 2012; 27 (supl. 1): 1099.
38. Gordon M.F., Brashear A., Elovic E. i wsp. BOTOX Poststroke Spasticity Study Group. Repeated dosing of botulinum toxin type A for upper limb spasticity following stroke. *Neurology* 2004; 63: 1971–1973.
39. Kaňovský P., Slawek J., Denes Z. i wsp. Efficacy and safety of treatment with incobotulinum toxin A (botulinum neurotoxin type A free from complexing proteins; NT 201) in post-stroke upper limb spasticity. *J. Rehabil. Med.* 2011; 43: 486–492.
40. Demetrios M., Khan F., Turner-Stokes L., Brand C., McSweeney S. Multidisciplinary rehabilitation following botulinum toxin and other focal intramuscular treatment for post-stroke spasticity. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 6: CD009689.

DODATEK

Program lekowy

Program lekowy leczenia toksyną botulinową spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu jest w Polsce realizowany od lipca 2014 roku. Niestety, jego konstrukcja jest mało przyjazna dla lekarzy i pacjentów, przy braku odpowiedniej dostępności rehabilitacji w Polsce. Poniżej przedstawiono główne założenia programu oraz podstawowe kryteria włączania i wyłączenia chorych do udziału w nim. Tym niemniej w programie założono okno czasowe (niestety dość wąskie), w którym należy podawać choremu lek (patrz tab. I, II oraz ryc. I).

Tytuł programu i wskazania według Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych (ICD-10, *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*): Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10: I61, I63, I69), zarządzenie nr 15/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z 7 kwietnia 2014 r.

Tabela I. Podstawowe kryteria włączenia i wyłączenia chorych do programu lekowego

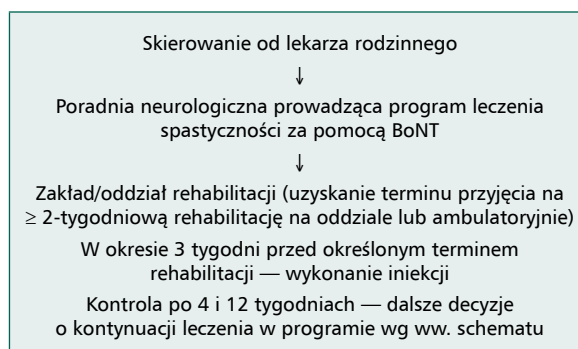
Kryteria włączenia
Wiek > 18 lat
Minimum 3 miesiące po udarze niedokrwiennym/krwotocznym
Spastyczność w skali Ashwortha ≥ 2 pkt. przynajmniej w jednej grupie mięśniowej
Ustalony termin przyjęcia chorego na rehabilitację potwierdzony przez podmiot udzielający świadczeń rehabilitacyjnych
Podanie leku w terminie obligatoryjnym do 3 tygodni przed rehabilitacją
Kryteria wyłączenia
Utrwalony przykurcz
Nasilone zaburzenia oddychania i/lub połykania
Otępienie umiarkowane i ciężkie (< 18 pkt. w MMSE)

MMSE — *Mini Mental State Examination*

Tabela II. Plan programu lekowego

Czas trwania programu: maksymalnie 2 lata
Liczba podań leku w tym czasie: maksymalnie 6
Wizyty kontrolne: po 4 i 12 tygodniach
Pacjent nie kontynuuje programu, jeśli po 2 kolejnych podaniach nie uzyskano poprawy
Poprawa — oceniana w skali Ashwortha
Za poprawę uznaje się różnicę w MAS w odniesieniu do wartości wyjściowej ≥ 1 pkt
Stan chorego ocenia się w skalach MAS, MRC + opis stanu funkcjonalnego i MMSE (ocena funkcji poznawczych) — z wyjątkiem chorych z afazją
U pacjentów przyjmujących antykoagulanty wartość INR < 2,5
Dawki maksymalne: <i>Dysport</i> [®] — 1100 j., <i>Botox</i> [®] — 360 j., <i>Xeomin</i> [®] — 400 j., maksymalnie 3 razy w roku, nie częściej niż co 12 tygodni
Wybrane mięśnie: zginacze palców, nadgarstka, stawu łokciowego
Zalecane podawanie pod kontrolą EMG/stymulacji/USG

MAS — *Modified Ashworth Scale*; MRC — *Medical Research Council* (skala oceny stopnia niedowładu); MMSE — *Mini Mental State Examination*; INR (*international normalized ratio*) — międzynarodowy współczynnik znormalizowany; EMG — elektromiografia; USG — ultrasonografia



Rycina I. Schemat drogi chorego od momentu zakwalifikowania do leczenia; BoNT (*botulinum neurotoxin*) — toksyna botulinowa